Lane Medical Library

Beiträge
zur Lehre von der Thierbluttransfusion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt der

medizinischen Facultät der Albertus-Universität
zu Königsberg

und öffentlich vertheidigt

am 16. Juni 1880, 12 Uhr Mittags

vom Verfasser

Ch. Tranjen,
aus Kopisch (Gouvernement Mohilew, Russland)

Opponenten:
Richard Neumann, cand. med.
Hugo Gensch, cand. med.

Königsberg 1880.

Druck der Universitäts-Buch- und Steindruckerei von E. J. Dalkowski.

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn **Prof. Dr. Max Jaffé**

in dankbarer Hochachtung

vom

Verfasser.

Angeregt namentlich durch die Mittheilungen von Gesellius[1]) und O. Hesse hat man in den ersten Jahren dieses Decenniums umfangreiche Versuche angestellt, die Transfusion von Thierblut zur Heilung menschlicher Krankheiten der mannigfaltigsten Art anzuwenden. Allein die Thierbluttransfusion — man bediente sich meistens des Blutes der Lämmer — hat in unsern Tagen kein besseres Schicksal erlebt, als vor 200 Jahren, nachdem Denis zum ersten Mal das Blut eines Lammes einem fiebernden Menschen eingespritzt hatte. Man überzeugte sich von der Nutzlosigkeit namentlich aber von der Gefährlichkeit des Verfahrens, welches somit alsbald wieder in die verdiente Vergessenheit zurücksank — Unter den gefahrdrohenden Erscheinungen, welche fast regelmässig beobachtet wurden, wenn Lammblut in erheblichern Quantitäten in die Venen eines Menschen injicirt wurden, sind namentlich die folgenden hervorzuheben: Dyspnoe verbunden mit cyanotischer Färbung der Haut und zuweilen mit Auswurf blutiger Sputa, schwere Erscheinungen von Seiten des Harnapparats: Auftreten von Blutfarbstoff und Cylindern im Urin, Kreuz- und Kopfschmerz, Störungen im Bereich des Nervensystems und der Sinnesorgane, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen und

---

1) Die Transfusion des Blutes 1873. Zur Thierbluttransfusion beim Menschen 1874.

Verdunkelung des Gesichts, vermehrte Herzaction und ein an Dauer und Intensität wechselndes Reactionsfieber, welches mit Frost beginnt, und mit Schweiss endigt. — Dass Thierblut nicht blos für den Menschen schädlich ist, und dass, allgemeiner ausgedrückt, für jedes Thier das Blut einer fremden Species deletär ist, war übrigens längst bekannt, ebenso wie die Thatsache, dass die Giftigkeit einer und derselben Blutart bei verschiedenen Thieren sich verschieden gross herausstellt und im Allgemeinen um so grösser ist, je mehr das blutgebende von dem blutempfangenden Thiere in dem zoologischen System entfernt ist. Desgleichen hat bereits Creite nachgewiesen, dass das Blutserum verschiedener Thiere auf Kaninchen giftig wirkt, intensive Albuminurie und andere Gesundheitsstörungen hervorruft (z. B. das Serum verschiedener Vögel, des Hammels und namentlich der Katze), während das Serum anderer Species (des Kalbes, Hundes und des Schweines [?]) keine krankhaften Affectionen des Organismus oder nur geringfügige Albuminurie veranlasst. Creite kam auch schon auf Grund seiner Versuche zu der Vermuthung, dass die Blutkörperchen des Kaninchens im Serum anderer Thiere sich auflösen. Ohne auf die umfangreiche, in dem bald zu erwähnenden Buche von Laudois sorgfältig zusammengestellte Literatur ausführlich einzugehen, welche sich mit den Erscheinungen der Thierbluttransfusion und mit dem Wesen und den Ursachen ihrer giftigen Wirkungen beschäftigt, wollen wir nur die Arbeiten zweier Autoren eingehender berücksichtigen, welche in neuerer Zeit über die bezeichneten Fragen die umfassendsten Untersuchungen angestellt haben. Es sind dies die Arbeiten von Ponfick und von Laudois, die letzteren ausführlich dargelegt in dem werthvollen Buche: Die Transfusion des Blutes,

Leipzig 1875. — Ponfick und Laudois weichen in ihren Resultaten und namentlich in ihren Vorstellungen von der Ursache der gefährlichen Wirkung des transfundirten fremden Thierblutes sehr wesentlich von einander ab. Ersterer entwickelt folgende Theorie, welche sich durch zahlreiche Versuche an Hunden stützt, deren Empfindlichkeit gegen das Blut verschiedener fremder Thiere aus nachstehender kleinen Tabelle hervorgeht (nach Ponfick):

Hunde werden getödtet durch 12 pro Mille ihres Körpergewichts Lammblut,

Hunde werden getödtet durch über 2 pro Mille ihrers Körpergewichts Kalbsblut,

Hunde werden getödtet durch über 2 pro Mille ihres Körpergewichts Schweineblut,

Hunde werden getödtet durch über 20—25 pro Mille ihres Körpergewichts Hühnerblut.

Die erste und wesentliche Wirkung des in die Circulation eingeführten fremden Blutes besteht — dies unterliegt keinem Zweifel — in der Auflösung von Blutkörperchen, welche, sobald sie in erheblicherem Umfange stattfindet, sich bei Lebzeiten durch den Uebergang von Haemoglobin in den Harn bemerkbar macht. Nach Ponfick sind es aber nur die Körperchen des injicirten Blutes, welche zu Grunde gehen, nicht die Blutkörperchen des empfangenden Thieres. Das Serum fremden Blutes sei ungiftig, erzeuge keine Haemoglobinurie; die entgegenstehenden Angaben von Creite werden auf Versuchsfehler zurückgeführt. In Folge der Blutkörperchenauflösung und in Folge der Ausscheidung des gelösten Haemoglobins durch die Nieren enstehe eine höchst acute und intensive Erkrankung des Nierenparsnchyms, die sich nach Ponfick etwa in folgender Weise darstellt: „Beide

Nieren stark geschwollen, keineswegs immer sehr blutreich, im Gegentheil öfter zumal an der Rinde auffallend blass, von schmutzig graubrauner Färbung. Nach Abzug der Kapsel, die sich leicht löst, sieht man auf der glatten Oberfläche in die bräunliche Grundmasse eingestreut zahlreiche scharf markirte Flecken und Streifchen von rothbraunem bis dunkelkaffeebraunen Colorit. Auf dem Durchschnitt treten sie in der Rinde in grosser Zahl hervor, die Markkugel sind gross und in der peripheren Hälfte sehr bluttreich; braune und rothe radiär gegen die Papille hinziehende Streifen wechseln in grosser Regelmässigkeit mit einander ab. Beim Druck auf die Papillen entleert sich eine bald schwarzbraune, bald hellere Flüssigkeit, in welcher deutlich kleine körperliche Beimengungen suspendirt sind. Ein gleiches Fluidum füllt in wechselnder Menge Nieren, Kelche und Harnblase.

Die mikroscopische Untersuchung lehrt, dass alle die braunen Flecken und Streifen in der Rinden- und Marksubstanz bedingt sind durch die Anwesenheit solider Pfröpfe im Lumen der Harnkanälchen, welche aus einer hyalinen oder körnigen, mit einer hämoglobinartigen Materie imbibirten Grundlage bestehen.“ Der intravitam entleerte Urin enthält bald sparsam, bald in reichlicher Menge eigenthümliche bräunliche Cylinder, die sich mitunter schon einzeln als schmutzigbraune Flöckchen mit blossem Auge unterscheiden lassen oder sich nach einigem Stehen zusammenhäufen als Grundlage eines schlammähnlichen Bodensatzes. Ihre Substanz ist entweder hyalin oder körnig, die Färbung stets gleichmässig gelbbräunlich.

Diese Nierenaffection, die plötzliche Verstopfung zahlreicher Harnkanälchen durch solide Füllungsmasse

bedingt nach Ponfick die meisten der schweren Störungen intra vitam und sie ist die wesentliche Ursache des Todes in den letal verlaufenden Fällen. Der Tod erfolge oft unter Erscheinungen, welche die grösste Aehnlichkeit mit Urämie zeigen, bedingt durch die hochgradige Störung der Urinsecretion, welche im Leben durch die verminderte oder aufgehobene Harnentleerung, post mortem in dem Leersein oder dem geringen Füllungszustande der Harnblase ihren Ausdruck finde.

Andere anatomische Veränderungen, als die geschilderten, werden durch die Transfusion fremden Blutes nicht erzeugt; in specie werden die von andern Autoren angegebenen Gerinnselbildungen im Herzen, Verstopfungen zahlreicher Gefässe und davon abhängige Infarcte, Ecchymosen u. s w. in innern Organen bestimmt geläugnet. Wo solche Veränderungen nachweislich intra ritam entstanden sind, da ist Ponfick geneigt, sie auf Unvorsichtigkeit bei der Injection des Blutes zurückzuführen; miteindringende kleine Fibrinpfröpfchen oder Luftblasen, zufällige Beimengungen anderer fremder fester Partikelchen oder gröbere in der Canüle oder dem eingebundenen Gefässstück selbst entstandene Coagula sollen die Quelle der hier und da gefundenen Embolien sein. Die letztern können daher ebenso gut bei Transfusion gleichartigen Blutes, wie bei fremdartigem vorkommen und haben daher mit der spezifischen Wirkung der letztern nichts zu thun. Da nun diese Wirkung einzig und allein in der Auflösung des Blutes und ihren Folgen besteht, so liess sich a priori erwarten, dass gleichartiges Blut dieselben Deletären Effecte veranlassen würde, wenn es vor der Einspritzung durch künstliche Mittel, z. B. durch Gefrierenlassen und Wiederaufthauen gelöst wird. — In der That sah Ponfick nach Transfusion

von gelöstem gleichartigem Blute ebenfalls leichtere oder schwerere Haemoglobinurie, dieselben anderweitigen Symptome und post mortem genau dieselbe Nierenveränderung wie nach Einspritzung von frischem fremdem Blute. Ganz anders ist die Auffassung von Laudois! — Die Verstopfungen der Gefässe und Gerinnungen im Herzen etc., welche Ponfick für zufällige und nebensächliche Erscheinungen hält, stehen bei ihm im Vordergrunde der Wirkung. Erstere kommen in folgender Weise zu Stande: Die quellenden und in der Auflösung begriffenen Blutkörperchen kleben zusammen und bilden dadurch Massen, welche die kleineren Gefässe schwer passiren, sie verschliessen oder wenigstens die Circulation in ihnen verlangsamen. Dazu kommt, dass nach Laudois jedes Blutkörperchen nach erfolgter Auflösung ein kleines Fibrinklümpchen zurücklässt und dass das freigewordene Stromofibrin eine weitere Quelle zahlreicher Gefässverstopfungen wird. Die Entstehung des Faserstoffs aus der Substanz der rothen Blutkörperchen hatte bereits Heynsius betont und auch Alexander Schmidt hat in neuerer Zeit angegeben, dass die Fibringerinnung im Blute der Vögel und Amphibien vorzugsweise auf Kosten der rothen Blutkörperchen geschieht. Die gequollenen und agglutinirten Körperchen und das Stromofibrin werden nun die Ursache von Blutstauungen und Embolien in den verschiedensten Gefässprovinzen und somit schwerer anatomischer Veränderungen in innern Organen. So fand häufig Laudois circumscripte Hyperäminen, hämorrhagische Infarcte in den Lungen, ähnliche Befunde am Darm, sowohl innerhalb der Schleimhaut, wie in den Muskelschichten und unterhalb der Serosa, im Abdomen blutig seröse Transsudate, nicht selten Peritonitis, blutige Transsudate innerhalb

des Darms, embolische Veränderungen am Mesenterium und Netz und an andern Stellen. Eine besondere Beachtung widmet auch Laudois dem Zustande der Nieren, ihrer constanten Hyperämie und der Verstopfung der Harnkanälchen durch solide Gerinnsel, welche nach ihm aus dem Eiweisskörper des Hämoglobins bestehen, der durch die Säure des Nierengewebes abgespalten und niedergeschlagen wird.

Wenn nach Transfusion eine plötzliche und umfangreiche Auflösung rother Blutkörperchen stattfindet, so bilden sich oft umfangreiche Gerinnungen des Blutes im Herzen und in den grössern Gefässen, welche den Tod unter den Erscheinungen der Asphyxie in der kürzesten Zeit herbeiführen. Dieser Befund findet seine Erklärung in den bekannten Experimenten von Naunyn und Francken[1]), welche Forscher zuerst nach Injection von lackfarben gemachtem Blute in eine grössere Vene eine Gerinnung des Blutes eintreten sahen, welche sich bis in das rechte Herz und die pulmonalis fortsetzt. Dieselbe gerinnungserregende Eigenschaft, wie aufgelöstes Blut, besitzt nach Jakowicki auch eine Lösung von reinem Hämoglobin und es ist nach Naunyn und Ranke nicht zweifelhaft, dass eine Auflösung der Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn selbst in gleicher Weise zu gefährlichen Thrombosen im Herzen und in der pulmonalis führen kann. Laudois weicht von Ponfick noch in einem andern wesentlichen Punkte ab. Nach ihm sind es nicht blos — wie P. meint — die Körperchen des transfundirten Blutes, welche zu Grunde gehen, sondern auch das eigene Blut des empfangenden Thieres fällt der Auflösung bald mehr, bald weniger anheim.

---

1) Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmacologie.

In welchem Umfange die eigenen und die eingespritzten Blutkörperchen participiren, das hängt von der gegenseitigen Wirkung ab, welche das Serum des einen auf die Körperchen des andern ausübt. Laudois bestätigt (a. a. O. 175 ff.) und erweitert die oben erwähnten Angaben von Creite, dass das Serum verschiedener Thiere giftig wirkt, dass es Blutkörperchen löst und Haemoglobin erzeugt. So findet er (a. a. O. p. 150 ff.), dass im Hundeserum fast alle andern Blutkörperchen sich in einigen Minuten auflösen, dass Kaninchenserum nur schwach lösend wirkt, dass Schweineserum die Köperchen des Meerschweinchen schwach, die des Kaninchenblutes erst in 8–9 Stunden löst u. s. w. — Die Ursache des Todes nach Transfusion grosser Mengen fremdartigen Blutes liegt in der Mehrzahl der Fälle ausschliesslich in der Gerinnung und Verstopfung von Gefässen, welche durch die Auflösung der Blutkörperchen erfolgt; die Todesgefahr ist um so höher, je mehr Gefässe verstopft sind, sie wird verschieden gross sein, je nach der Localität, wo die Gerinnung erfolgt; Gerinnungen im Herzen selbst oder Embolien in den Gefässen der medulla oblongata stehen natürlich in Bezug auf Gefährlichkeit oben an.

Aber auch ohne Gerinnungen wird eine massenhafte Einschmelzung eigener Blutkörperchen, indem hierdurch das Blut seiner wichtigen respiratorischen Functionen verlustig wird, asphyktischen Tod bewirken können.

Es ist nicht unsere Absicht, in eine detaillirte Kritik der Arbeiten von Ponfick und Laudois einzutreten, doch unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass die Anschauung des erstern viel zu einseitig ist, auf die Nierenaffection ein viel zu ausschliessliches Gewicht legt und namentlich die rapiden Todesfälle unerklärt

lässt, welche z. B. bei Kaninchen oft schon nach geringen Quantitäten fremden Blutes wenige Minuten nach der Einspritzung eintreten. Dass die von Landois beschriebenen embolischen Veränderungen in innern Organen, dass ausgebreitete Gerinnungen im Herzen und in grössern Gefässen öfters als directe Folgen der Transfusion vorkommen und nicht selten directe Todesursachen sind, davon haben wir uns in unsern Versuchen mit Bestimmtheit überzeugt — damit soll die grosse Bedeutung, welche der Nierenaffection und ihren Folgen in der That zukommt, keineswegs geläugnet, vielmehr muss sie sehr betont werden.

Eine andere Frage ist es, ob in den von Landois urgirten Momenten alle schädlichen Wirkungen der Transfusion erschöpft sind, ob nicht vielmehr mit dem fremden Blute noch andere, bisher nicht gewürdigte Schädlichkeiten eingeführt werden. Dies zu erfahren, war der Hauptzweck unserer bald mitzutheilenden Versuche, welche weiterhin sich zur Aufgabe machten, Methoden zu ermitteln, die Thierbluttransfusion weniger gefährlich und somit für therapeutische Zwecke am Menschen vielleicht doch noch brauchbar zu machen. Letzteres Ziel wurde indess bald fallen gelassen, nachdem sich in einigen Versuchen herausgestellt hatte, dass es für uns nur schwer erreichbar oder höchstens nach sehr ausgedehnten Untersuchungen, zu welchen es vor der Hand an Zeit mangelt, erreichbar sein würde. Nicht selten erfolgten nach selbst kleinen Mengen transfundirten Blutes so stürmische und schnell tödtliche Wirkungen, dass man geradezu den Eindruck einer Vergiftung gewinnt und sich zu der Vermuthung veranlasst sieht, dass mit dem fremden Blute ein schon in kleinen Dosen intensiv wirkendes Gift in die Circulation eintritt. —

Dies beobachtete man namentlich an Kaninchen, denen man Schweineblut einspritzt; daher beschränkten wir uns in unsern Untersuchungen zunächst auf die Wirkung dieser Blutart bei Kaninchen. Laudois sah in 2 Fällen Kaninchen unter heftigen Convulsionen sterben, wenige Minuten nach einer Einspritzung von nur 0,8 Ccm. frischen defibrinirten Schweineblutes in die V. jugularis. — In beiden Fällen ergab die Section nichts auffallendes, namentlich keine Gerinnungen im Herzen und nichts abnormes in den Lungen; in einem Falle zeigte allerdings das Serum des geronnenen Herzblutes dunkelziegelrothe Farbe. In einem dritten Falle trat nach 1,2 Ccm. Schweineblut schwere Haemoglobinurie, in einem vierten nach 0,65 Ccm. Albuminurin und Ausscheidung von Cylindern durch den Harn auf. Aehnliche Resultate erhielten wir, schnellen Tod nach kleinern oder grössern Dosen Schweineblut ohne Gerinnung im Herzen etc. z. B. in folgendem

Versuch I.

Munteres, graues Kaninchen. 6½ Ccm. Schweineblut in die V. jugularis. Aeusserst schwacher und verlangsamter Puls; unmittelbar nach dem Abbinden Herzstillstand, Tod unter allgemeinen Convulsionen.

Section: Im rechten Herzen viel flüssiges schwärzliches Blut, ebenso in den grosen Venen. Keine Gerinnungen. An den Augen nichts abnormes. Blut schnell gerinnend, rothes Serum.

In andern Fällen traten allerdings schon nach kleiner Dosis beträchtliche Gerinnungen ein, z. B.

Versuch II.

Kleines Kaninchen von 1005 Gramm. 1,6 Ccm. Schweineblut in die V. jugularis. Sofortiger Tod unter Krämpfen.

Section: Der rechte Ventrikel völlig ausgefüllt durch eine feste Gerinnung, ebenso die Vorhöfe.

Obgleich wohl in allen Fällen, selbst den am schnellsten tödtlich verlaufenden an dem Blute der Leiche sich eine Auflösung der Blutkörperchen und rothes Serum constatiren liess, so kann man sich doch schwer zu der Annahme entschliessen, dass so geringe Quantitäten, wie 1 Ccm. Schweineblut und weniger schon intra vitam eine so umfangreiche Zerstörung des Kaninchenblutes bewirkt haben sollten, dass davon allein der schnelle tödtliche Verlauf abhängen könnte bei denjenigen Thieren, deren Section keine gröbere Gerinnungen im Herzen und dgl. mehr zeigte — Hiernach wird auch eine andere Vergiftungsquelle unwahrscheinlich, an welche man namentlich mit Rücksicht auf die Vergiftungssymptome wohl denken könnte und an welche in der That von mehreren Autoren gedacht worden ist, nämlich die bei der Auflösung von Blutkörperchen frei werdenden und ins Serum übertretenden Kalisalze. — Eine Mitwirkung der Kalisalze bei den schädlichen Wirkungen der Thierbluttransfusion hält z. B. Biel [1]) für wahrscheinlich und auch Laudois (a. a. O. p. 207) hält ihre Möglichkeit nicht für völlig ausgeschlossen. Der gleichen Ansicht sind auch wir für diejenigen Fälle, bei welchen nach Einspritzung grösserer Blutmengen und bei längerem Verweilen derselben in der Circulation des Empfängers eine grössere Zahl von Körperchen nothwendig dem Untergang anheimgefallen sein muss. — Aber bei dem schnellen Tode nach minimalen Quantitäten von Schweineblut kann, wie gesagt, an die Kalisalze schwerlich gedacht werden. Dass aber die Blutkörperchenauflösung

1) St Petersburger medicin. Zeitschrift. Neue Folge Bd. V. 1875.

auch bei der Schweinebluttransfusion von grosser Bedeutung ist, geht unter anderm aus folgendem Versuch hervor, bei welchem wir die schädliche Wirkung des Schweineblutes dadurch zu vermindern suchten, dass wir ihm eine concentrirte Lösung von schwefelsaurem Natron beimengten. Wir hofften durch den Salszusatz die Lösungsfähigkeit des Schweineserums für Kaninchenblutkörperchen bedeutend herabzusetzen, was in der That der Fall zu sein scheint.

Versuch III.

Zwei Theile Schweineblut werden mit einem Theil einer concentrirten Lösung von Glaubersalz (1 : 5) gemischt, durch Papier filtrirt und von dem Filtrat 12 Ccm. einem kräftigen Kaninchen in die V. jugularis injicirt. Vorübergehende Pulsverlangsamung und Dyspnoe. Nach 2 Stunden schwach blutig gefärbter Urin. Abends Thier ganz munter. Urin bernsteingelb, minimale Spur von Eiweiss. Das Thier bleibt gesund.

Aehnlicher Erfolg trat in einigen andern analogen Versuchen ein; in andern Fällen trat nach Injection des Gemisches mit Glaubersalz schwere Haemoglobinurie ein und das tödtliche Ende wurde zwar nicht verhindert, aber doch sehr verzögert.

Um einen weitern Einblick in die Wirkungsweise der Schweinebluttransfusion zu gewinnen, schien es uns nothwendig, die Gefahr einer schnellen und umfangreichen Zerstörung des Blutes oder ausgedehnter Gerinnungen, wie sie nach directer Injection in die Venen eintreten kann, möglichst auszuschliessen und den Ablauf der Vergiftungserscheinungen dadurch zu verlangsamen, dass wir das Blut nicht direct in die Adern, sondern in die Bauchhöhle oder subcutan einspritzten.

A. Cordua[1]) hat bereits an Hunden genaue Untersuchungen angestellt über die Schicksale des in die Bauchhöhle injicirten eigenen oder fremden Blutes. Er fand, dass Hunde erstaunlich grosse Mengen Blutes ihrer eigenen Species, bis 95 pro Mille des gesammten Körpergewichts auf die genannte Weise applicirt, ohne jede Reaction, ohne jede Störung des Allgemeinbefindens ertragen. Dagegen rief Lammblut schwere Allgemeinerscheinungen hervor, wenn es in einer Menge von 10 pro Mille des Körpergewichts in die Bauchhöhle eingebracht wurde; eine Dosis von 15 pro Mille und darüber führte ausnahmslos raschen Collaps und Tod herbei. Die Untersuchung der aus der Bauchhöhle entnommenen Blutprobe ergab Folgendes: Schon in wenigen Stunden trennt sich das Hämoglobin von dem stroma der rothen Zellen und auch dies zerfällt so schnell, dass nach 2 Tagen kaum noch Spuren davon zu finden sind; sie werden von massenhaft auftretenden farblosen Zellen gefressen. Von Seiten des Peritonaeums findet ein Austritt eines eiweiss- und fibrinhaltigen Exsudates statt. Der Resorbtion folgt eine länger dauernde Hämoglobinurie. — Wir lassen nunmehr unsere eigenen Versuche folgen:

A. Intraperitoneale Injection.

1. Versuche mit Schweineblut bei Kaninchen:

Versuch I.

8 Ccm. Blut in das cavum periton. Gleich darauf Unruhe, vermehrter Puls und Athemfrequenz; später

---

1) Ueber den Mechanismus der Rusorbtion von Blutergüssen, Rostock 1877.

keine auffälligen Erscheinungen. Am andern Morgen (20 Stunden nach der Injection) todt gefunden.

Section: In der Buchhöhle von dem eingespritzten Blut nichts nachgewiesen, beide Nieren abnorm blutreich, Cor gross, rechter Ventrikel wie das atrium strotzend mit weichen Gerinnseln gefüllt, im linken nur wenig Gerinnsel. Das Blut etwas lackfarben, Lungen normal. Harnblase leer. Urin während des Lebens nur einige Ccm. entleert, die Eiweiss und Cylinder enthielten.

Versuch II.

12 Ccm. Schweineblut in das cavum periton. In den folgenden Stunden keine auffällige Reaction. Vor Ablauf von 24 Stunden todt gefunden.

Section: Blut aus der Bauchhöhle vollkommen resorbirt, Nieren etwas hyperämisch, Lungen sehr blutreich. Herz mit festgeronnenem Blut gefüllt. Harnblase gefüllt, intra vitam kein Urin.

Versuch III.

Grosses Kaninchen. 12 Ccm. Scheineblut in das cavum peritonei. Es bekommt nichts zu trinken. Die Operation wird unter antiseptischen Cautelen ausgeführt. Nach 6 Stunden Urin blutig rothbraun gefärbt. Reaction neutral, mässiger Eiweissgehalt, mikroscopisch wenige Cylinder, blutig gefärbte, amorphe Körnchenhaufen; keine Blutkörperchen. Nach 48 Stunden bekam das Thier Wasser zu trinken. Das Thier bleibt munter, entleert nur wenig anfangs hämoglobinhaltigen Harn, der nach 48 Stunden nur noch Spuren von Albumin und einen Sedimenthaufen von dunkelbraunen Körnchen enthält. Nach 4 Tagen Urin gelb, von Eiweiss und Cylindern frei. Gesund aus der Beobachtung entlassen.

Versuch IV.

Grosses Kaninchen. 12 Ccm. in das cavum peritonei. Antiseptische Cautelen. Zum Trinken eine 0,6 % Kochsalzlösung, um die Diurese zu befördern. Nach 6 Stunden Urin blutig - rothbraun, dick, neutral, beim Erhitzen rothe, feste Coagula, die in Essigsäure unlöslich sind. Mikroscopisch zahlreiche Cylinder aus rothgelben grossen Körnchen, daneben Haufen von Körperchen amorpher Natur, keine freie Blutkörperchen. 24 Stunden nach der Injection Urin tiefbraun, alkalisch, deutliche Eiweissreaction. Mikroscopisch Haufen amorpher blutig tingirter Körperchen. Das Thier sitzt während des ganzen Verlaufs ziemlich matt im Käfig, zeigt aber sonst keine auffällige Symptome. Nach 48 Stunden todt vorgefunden.

Section: Der Injectionsstelle gegenüber circumscripte eitrige Peritonitis, in der Bauchhöhle viel unresorbirtes Blut. Die Nieren makroscopisch normal, Blase leer, in dem cavum pleurae serös-eitriges Exsudat, fibrinäre Auflagerungen. Die obern Lungenlappen infiltrirt, das Herz gross, eitrige Pericarditis, das Blut im Herzen flüssig.

Versuch V.

Mittelgrosses Kaninchen. 12 Ccm. Schweineblut in das Cavum periton Antiseptische Cautelen. Nach 24 Stunden Urin wasserhell, weder Eiweiss noch Cylinder; nach 48 Stunden Urin gelb, ohne Einweiss und Cylinder auch nach 72 Stunden. Das Thier gesund aus der Beobachtung entlassen.

Versuch VI.

Grosses Kaninchen; strenge Antiseptik. In das Cavum periton. 18 Ccm. Schweineblut injicirt. Im

Laufe des Tages ausser Mattigkeit keine bemerkenswerthen Symptome. Am nächsten Tage: Der in einer Menge von etwa 3—4 Ccm entleerte Urin von saurer Reaction enthielt ziemlich viel freie Blutkörperchen. Der Harn wurde durch Drücken des Unterleibs entleert. Ausserdem schmale cylinderförmige Gebilde, Spuren von Eiweiss. Beim Abkühlen gallerartig, gelb gefärbt. Am 2. Tage keine Cylinder, minimaler Eiweissgehalt. Am 3. Tage Urin 4—5 Ccm. bräunlich gelb gefärbt, Eiweiss und Cylinder nicht vorhanden. Am 4. Tage das Thier kränklich, schnarchende Respiration. In den wenigen Urintropfen zweifelhafte Cylinder, kein Eiweiss. Am 5. Tage todt vorgefunden.

Section: Käsige Infiltration an der Injectionsstelle, fibrinös-eitrige diffuse Peritonitis, kein Blut in der Bauchhöhle. Das Coecum kolossal aufgetrieben, die Därme mit einander durch das Exsudat verklebt, Nieren, Lungen, Pleurahöhle, Pericardium und Herz normal.

2. Versuche mit Schweineblut mit Zusatz von andern Substanzen.

(Carbolsäure und schwefelsaures Natron.)

Versuch I.

Mittelgrosses Kaninchen. 12 Ccm. Schweineblut vermischt mit 1% Carbolsäurelösung. Nach 30 Stunden noch am Leben, nach 40 Stunden todtgefunden.

Section: Die Injectionsstelle eitrig infiltrit, circumscripte Peritonitis am visceralen Blatte, das Blut vollständig resorbirt. Das Cor mit braunem, flüssigem Blute angefüllt. Die Harnkanälchen der Nieren mit blutig gefärbten Gerinnseln erfüllt, die Epithelien derselben theilweise fettig degenerirt.

Versuch II.

Grosses Kaninchen. 18 Ccm. einer Mischung von einem Theile Natr. sulf. auf 2 Theile Schweineblut in das Cavum periton Gleich darauf vorübergehende Apathie. Vor Ablauf von 24 Stunden todt vorgefunden.

Section: An der Injectionsstelle in einer Ausdehnung von 4—5 cm. blutige Infiltration des peri- und intermusculären Zellgewebes. Die Muskeln selbst mit Blut imbibirt. In der Bauchhöhle sehr geringe Spuren von Blut. Die Därme sehr ausgedehnt, ihr Peritonealüberzug stark geröthet, der Inhalt theils gasig, theils flüssig. Nieren und Lungen hyperämisch. Am Cor war der linke Ventrikel gut contrahirt, der rechte mit flüssigem ungeronnenem Blute ausgefüllt. Das Serum des Blutes gelb, Blase leer.

Versuch III.

Eine Mischung von 2 Theilen Blut mit einem Theil einer Lösung von Natr. sulf. (1 : 4) wird filtrirt; von dem schwach roth gefärbtem Filtrat 20 Ccm. einem Kaninchen in die Bauchhöhle injicirt. Gleich darauf Mattigkeit. Am nächsten Tage todt vorgefunden.

Section: Därme stark ausgedehnt mit geringem flüssigem Inhalt, im Cavum periton. einige Ccm. einer serös - blutigen Flüssigkeit. Ein ebenso beschaffenes Transsudat findet sich in reichlicher Menge in der rechten Pleurahöhle und spurweise in der linken. Die linke Lunge hyperämisch, der rechte Ventrikel und Vorhof mit festem Blutgerinnsel erfüllt. Hyperämische Nieren, leere Blase.

3. Versuch mit Rinderblut:

Einem Kaninchen werden 12 Ccm. Rinderblut in die Peritonealhöhle injicirt. Gleich darauf vorüber-

gehende Mattigkeit und Hinfälligkeit. Vor Ablauf von 24 Stunden todt vorgefunden

Section: Das Blut zum grössten Theile unresorbirt, Nieren hyperämisch, Lunge sehr blutreich, das Herz mit festen Gerinnseln ausgefüllt, die Blase leer, auch intra vitam fast gar kein Urin.

4. Versuche mit Kaninchenblut:

Versuch I.

12 Ccm. defibrinirtes aus der Carotis eines Kaninchens gewonnenes Blut werden unter antiseptischen Cautelen einem Kaninchen in das Cavum periton. injicirt. Das Thier bleibt danach gesund und sein Urin zeigt keine abormen Bestandtheile.

Versuch II.

Blut aus einer Kaninchencarotis defibrinirt, in einer Kältemischung 3 mal zum Gefrieren und wieder zum Aufthauen gebracht, einem andern Kaninchen in einer Quantität von 12 Ccm. in das Cavum periton. injicirt. Nach 18 Stunden bereits in Todesstarre gefunden.

Section: Blut zum grössten Theile unresorbirt. Die Milz mit einem grau-gelblichen zellenreichen Exsudat belegt. Die Nieren stark hyperämisch. Am Magen fand sich eine kleine Läsion, wahrscheinlich bei der Injection entstanden, die die Magenschleimhaut jedoch unversehrt lässt. Das Herz schwach contrahirt mit wenig flüssigem Blute, Lungen hyperämisch, Blase leer.

Versuch III.

Aus der Carotis eines Kaninchens gewonnenes Blut in einer Kältemischung 3 mal zum Gefrieren und Wiederaufthauen gebracht. Nach dieser Prozedur das Blut

lackfarbig. Von diesem Blute einem grossen Kaninchen 12 Ccm. in das Carum peritonei injicirt. Bis zum 3ten Tage keine auffälligen Symptome, am 3. Tage Urin eiweisshaltig, im Sediment amorphe Körnchen, keine Cylinder. Am 4. Tage Urin eiweisshaltig, im Sediment freie rothe Blutkörperchen. Am 5. Tage im Urin keine Cylinder, einzelne wie auch gruppenweise geordnete theils glänzende, theils gelbe amorphe Körnchen. Die Albuminmenge gesteigert. Am 6. Tage machte sich ein Tumor an der Injectionsstelle bemerkbar, der allmälig zunahm, am 8. Tage todt vorgefunden.

Section: Eine etwa 12 Cm lange und 8 Cm breite käsige Infiltration der Bauchwandungen an der Injectionsstelle stellte sich als causa mortis heraus.

5. Versuch mit krystallinischem Hämoglobin.

Aus Pferdeblut wird nach bekannter Methode reines krystallisirtes Hämoglobin dargestellt. Dasselbe wird in Wasser unter Zusatz einer Spur von Natr. carb. zu einer 7% Lösung aufgelöst. Von dieser Lösung erhält ein Kaninchen 18 Ccm in die Bauchhöhle. Am nächsten Tage Urin braungelb, alkalisch, eiweissfrei. Im Sediment einzelne würfelförmige phosphorsaure Ammoniakkrystalle, die sich auf Zusatz von Essigsäure lösen. Derselbe Befund in den nächsten Tagen, am 10. Tage todt gefunden.

Section: Das Bindegewebe an der Injectionsstelle käsig infiltrirt In der Bauchhöhle keine Spur der Injectionsmasse. Die Därme aussen mit eitrig-fibrinösen Massen bedeckt, stellenweise hämorrhagische Heerde. Nieren, Herz und Lunge normal.

B. Subcutane Injection.

1. Versuche mit Schweineblut:

Versuch I.

12 Ccm. Schweineblut einem Kaninchen subcutan injicirt. Darauf nichts abnormes zu bemerken. Nach 6 Stunden einige Ccm Urin von normaler Beschaffenheit. Vor Ablauf von 20 Stunden todt vorgefunden.

Section: Das Blut aus der Injectionsstelle resorbirt, Nieren etwas hyperämisch, Herz normal gross, mit festen schwarzen Gerinnseln angefüllt, die sich bis in die Lungenarterie und vena cava inf. fortsetzen. Lungen, Blase, Urin normal.

Versuch II.

Einem grossen Kaninchen 18 Ccm Schweineblut injicirt. Am nächsten Tage etwa 40 Ccm Urin ohne Eiweiss und Cylinder, am 2. Tage keinen Urin entleert, am 3. 40 Ccm normalen Urins. Das Kaninchen wird noch 4 Tage beobachtet und zeigt in dieser Zeit nichts abnormes.

2. Versuch mit Kalbsblut:

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält eine subcutane Injection von 12 Ccm Kalbsblut und stirbt vor Ablauf von 24 Stunden.

Section: Das Zellgewebe an der Injectionsstelle blutig infiltrirt, Nieren hyperämisch, die obern Lungenlappen blutreich, das Herz mit schwarzen Gerinnseln angefüllt. Blase leer, auch intra vitam wenig Urin.

3. Versuche mit Kaninchenblut:

Versuch I.

12 Ccm aus der Carotis eines Kaninchens entnommenen und dann defibrinirten Blutes werden einem

Kaninchen subcutan injicirt. Am 3. Tage Urin normal, am 4. todt vorgefunden.

Section: Das subcutane Zellgewebe in grosser Ausdehnung blutig infiltrirt. In der Bauchhöhle nichts abnormes, Nieren blutreich, Blase leer, rechter Ventrikel mit flüssigem Blute gefüllt, an den Lungen einzelne collabirte Stellen.

Versuch II.

12 Ccm aus einer Kaninchencarotis entnommenen, alsdann defibrinirten, in einer Kältemischung 3 mal zum Gefrieren und Wiederaufthauen gebrachten Blutes werden einem kleinen Kaninchen subcutan injicirt. An den ersten folgenden Tagen keinen Urin entleert; am 3. Tage Urin dickflüssig, braun gefärbt, Eiweissspuren, auch Cylinder; am 4. Tage enthält der Urin eine ziemliche Menge von Eiweiss. Mikroskopisch sind rothe Blutkörperchen nachweisbar. Die Cylinder sind theils aus hyaliner mit glänzenden Körnchen besetzten Substanz, theils dunkelgelb gefärbt. Am 5. Tage Urin tief gelb gefärbt, wenig Eiweiss, einzelne Blutkörperchen und keine Cylinder. Am 6. Tage Cylinder und Eiweiss in dem braungefärbten Urin noch vorhanden. Am 7. Tage aus der Beobachtung entlassen.

4. Versuch mit Hämoglobin:

8 Ccm. einer nach der unter A 5 beschriebenen Methode gewonnenen Lösung werden einem Kaninchen subcutan injicirt. Der am nächsten Tage entleerte Urin enthält Spuren von Eiweiss In den folgenden Tagen saure Reaction, eiweisshaltig. Am 6. Tage wurden Eiweiss, rothe Blutkörperchen und einige lymphoide Zellen angetroffen.

Die Versuche ergeben Folgendes:

Einführung von 10—15 Ccm frischen Schweineblutes in die Bauchhöhle von Kaninchen wirkt meistens, aber nicht immer tödtlich; der Tod erfolgt gewöhnlich im Laufe der ersten 24 — 48 Stunden, mitunter später. Abgesehen von etwas Mattigkeit und verminderter Fresslust wurden intra vitam keine auffälligen Vergiftungssymptome, weder von Seiten des Nervensystems, noch von Seiten des Circulations- und Respirationsapparates beobachtet. Fast immer war die Diurese beträchtlich vermindert: in mehreren Versuchen wurde bis zum Tode kein Tropfen Urin entleert und auch bei der Section die Blase leer gefunden. Wenn während des Lebens Urin gewonnen wurde, so war derselbe mehr oder weniger blutig gefärbt, enthielt Hämoglobin und im Sediment reichliche aus dicht gedrängten gelbrothen Körnchen zusammengesetzte Cylinder und formlose Haufen derselben Körnchen.

Die Hämoglobinurie liess sich schon 6 – 12 Stunden nach der Einspritzung constatiren und hielt in Fällen, die zur Genesung führten, mit abnehmender Intensität ein oder mehrere Tage an. In einigen Versuchen enthielt der Urin gar keinen Blutfarbstoff, aber Eiweiss und Cylinder. Bei der Section fand sich gewöhnlich das injicirte Blut vollständig resorbirt auch in den innerhalb der ersten 24 Stunden letal verlaufenden Fällen. Oefter war eine circumscripte oder diffuse Peritoritis mit citrig-fibrinösem Exsudat vorhanden. Auch Cordua hatte in seinem oben erwähnten Versuche nach Einspritzung von Lammblut in die Bauchhöhle vorhandene Peritonitis mit citrigem Exsudat gefunden, während dieselbe nach Einführung gleichartigen Blutes niemals auftrat. Es scheint somit das fremdartige Blut an sich heftig reizend

auf das Peritoneum zu wirken, und dass es sich hierbei nicht etwa um eine septische Peritonitis handle in Folge von Verunreinigung des Blutes mit Bacterienkeimen, scheint uns deshalb unwahrscheinlich, weil alle Versuche, die Einführung der Canüle in die Bauchhöhle u. s. w. unter antiseptischen Cautelen ausgeführt wurden und andererseits weil bei Injection von frischem gleichartigem Blut niemals Peritonitis auftritt, obgleich die Bedingungen zur Einschleppung von Bacterien hier so gut wie dort gegeben sind. Ueberdies war die Peritonitis, wenn auch nicht hochgradig, in einem Versuche (Versuch I A 2) vorhanden, bei welchem dem Blute, das zur Injection verwandt wurde, 1% Carbolsäure beigemischt war. Dieser Zusatz hat auch sonst an den Wirkungen des Schweineblutes nichts geändert und namentlich den exitus letalis nicht verhindert. Ebenso nutzlos erwies sich (im Versuche II, A 2) ein Zusatz von schwefelsaurem Natron, welcher in der Absicht gemacht wurde, die Auflösung der Blutkörperchen in der Bauchhöhle zu verhindern. Dieses Thier starb ebenso wie das zum Versuch III, A 2 benutzte, welches statt des Gemisches von Schweineblut und Glaubersalz nur das Filtrat dieses Gemisches, also ein an Blutkörperchen sehr armes Serum erhielt. Im Versuche IV, A 1 fand sich ausser der Peritonitis auch eine eitrig-fibrinöse Pleuritis und eine eitrige Pericarditis. In diesem Falle muss es dahingestellt bleiben, ob auch die letztern Erkrankungen von dem Fremdblute als solchem herrühren oder ob sie die Folgen einer intensiven septischen Infection gewesen sind. — Die Nieren wurden in den letal verlaufenden Fällen bald hyperämisch, bald mehr blass oder von normalem Blutgehalt gefunden, einige Male vergrössert, andere Male von normaler Grösse. Bei der mikrosco-

pischen Untersuchung fanden sich stets zahlreiche Harnkanälchen mit blutig oder gelbbräunlich gefärbten Gerinnseln ausgefüllt, in einigen Fällen war das Epithel der Kanälchen stellenweise fettig degenerirt. — Anderweitige auffallende Veränderungen sind in dem Leichenbefund nicht hervorzuheben. Auf die öfters notirten Gerinnungen im Herzen ist nichts zu geben, da sie offenbar postmortal entstanden waren. Die Section konnte immer erst mehrere Stunden nach dem Tode ausgeführt werden.

In einem Controllversuche (Versuch I, A 4) erhielt ein Kaninchen 12 Ccm frischen defibrinirten Kaninchenblutes in das Carum peritonei und blieb dennoch völlig gesund. Dagegen wirkte dieselbe Quantität gelösten Kaninchenblutes (im Versuch II, A 4) wobei die Lösung durch Gefrieren und Wiederaufthauen bewerkstelligt wurde, schon nach ca. 18 Stunden tödtlich und die Section ergab — was ich besonders betonen möchte — ebenso wie nach Fremdbluteinspritzung eine circumscripte Peritonitis (grau-gelblicher, zellenreicher Belag auf der Milz). Ein anderes Kaninchen (Versuch III, A 4) blieb nach Einspritzung von 12 Ccm gelöstem Kaninchenblut 6 Tage am Leben und starb schliesslich an einem Abscess der Bauchwandung. Dies Thier hatte vom 3. Tage an Albuminurie.

Endlich wurde ein Versuch mit reinem kristallisirtem Hämoglobin gemacht. Dasselbe wurde aus Pferdeblut dargestellt und in einer 7% wässrigen Lösung unter Zusatz einer Spur von Natr. carb. in die Bauchhöhle eines Kaninchens gespritzt. Das Thier zeigte mehrere Tage absolut nichts abnormes, entleerte einen eiweiss- und blutfreien Harn und wurde gleichwohl am 10. Tage todt gefunden: eitrig fibrinöse Peritonitis.

Die subcutane Injection von Schweineblut, über welche wir nur wenige Versuche angestellt haben, ergab inconstante Resultate: Entweder die Thiere starben innerhalb der ersten 24 Stunden, ohne vorher auffallende Symptome gezeigt zu haben und ohne dass die Section besonders characteristische Veränderungen erkennen liess. Urin wurde in diesen Fällen, abgesehen von einer geringen Menge, die offenbar schon vor dem Versuch in der Blase enthalten war, nicht entleert und auch in der Blase nicht gefunden. Oder aber die Versuchsthiere blieben am Leben oder gingen später an den Folgen örtlicher Erkrankungen an der Injektionsstelle zu Grunde. Hämoglobinurie haben wir — wohl zufällig — in keinem Versuche beobachtet. Nach subcutaner Injektion von durch Gefrieren gelöstem Kaninchenblut enthielt der Urin — falls die Thiere am Leben blieben — gewöhnlich vom 2. Tage an Eiweiss und Cylinder. Blutfarbstoff war mit Sicherheit nicht nachweisbar. In einem Versuche wurde eine 7% Lösung von reinem crystallisirtem Hämoglobin (dieselbe Lösung, die zu obigen Bauchhöhlenversuchen diente) unter die Haut gespritzt; es folgte hierauf eine mehrere Tage anhaltende Albuminurie.

Ueberblicken wir alle bisher besprochenen Versuche, so müssen wir allerdings gestehen, dass sie zu wenig zahlreich und nicht hinreichend variirt sind, um die Aufgabe, die wir uns gestellt hatten, definitiv zu lösen. Jedenfalls geht aus ihnen keine Wirkung des Schweineblutes hervor, die bisher unbekannt gewesen wäre. Im Wesentlichen können wir nur bestätigen, was durch Laudois, Ponfick, Cordua u. A. bereits ermittelt worden ist; eine spezifische gerade dem Schweineblut eigenthümliche Giftwirkung liess sich nicht erkennen, obwohl die Möglichkeit, dass eine solche existire, sich noch

nicht mit Sicherheit ausschliessen lässt. Dass bei intraperitonealer oder subcutaner Injection eine weit grössere Dosis zur Tödtung oder Hervorrufung schwerer Symptome erforderlich ist, als bei directer Einführung in die Venen, ist am Ende nicht wunderbar. — Uebrigens haben wir uns neuerdings überzeugt, dass auch bei directer Transfusion in die V. jugularis keineswegs immer nach so kleinen Dosen der Tod eintritt, wie es nach Laudois und unsern frühern Versuchen den Anschein hatte; es kann vielmehr nach recht beträchtlichen Transfusionen das Leben bestehen bleiben, vorausgesetzt, dass die Einspritzung äusserst langsam geschieht. Wir lassen zum Schluss dieser Arbeit einen solchen Versuch folgen, den wir aus mehreren ähnlichen herausgreifen:

Einem grossen Kaninchen werden während eines Zeitraumes von 1½ Stunden allmälig 8 Pravaz'sche Spritzen von Schweineblut (ca. 8 Gramm) in die V. jugularis dextra eingespritzt. Nach jeder Injection vorübergehende Verlangsamung und Schwächung des Pulses und Dyspnoe. — Heftige peristaltische Bewegungen des Darms. — Das Thier wird losgebunden und bleibt am Leben. 17 Stunden nach der Operation werden 50 Ccm Urin entleert, der von gelöstem Hämoglobin tief dunkelroth gefärbt ist, und ein massenhaftes Sediment aus gelbrothen, grobkörnigen Cylindern enthält. In den nächsten Tagen abnehmende Hämoglobinurie, am 4. Tage Urin gelb, eiweisshaltig; einzelne Cylinder.

Thesen.

1. Die offene Wundbehandlung ist der Lister'schen in gewissen Fällen vorzuziehen, immer aber dem unvollständigen Lister'schen Verfahren.
2. Die Erscheinungen der Augina pectoris sind für die Diagnose des Cor adiporum nur mit Vorsicht zu verwenden.

Vita.

Nachdem ich meine Vorbildung in Mohilew am Dnjepr (Russland) genossen hatte, bezog ich die Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr., um mich dem Studium der Medizin zu widmen, am 13. Mai 1876; dasselbe währte bis zum Sommersemester 1880, während welcher Zeit ich das Glück hatte, Zuhörer der folgenden mir unvergesslichen Lehrer zu sein: Prof. Benecke, Prof. Berthold, Prof. Burow, Prof. Grünhagen, Prof. Hildebrand, Prof. Jacobsohn, Prof. Jaffé, Prof. Kupffer, Prof. Naunyn, Prof. Neumann, Prof. Samuel, Prof. Schneider, Prof. Schönborn, Dr. Schreiber, Prof. v. Wittig, Prof. Zaddach.

Allen diesen Herren drücke ich hiermit meinen tiefgefühltesten Dank aus.

Auch möchte ich an dieser Stelle noch allen denen meinen Dank ausdrücken, die mir während meiner Studienzeit mit Rath und That beistanden; besonders nehme mein theurer Bruder M. Tranjen meine Dankbarkeit entgegen.